※2015年２月改訂（第２版）
2014年２月作成

添付文書情報

日本標準商品分類番号	８７３３３４

血液凝固阻止剤

※ 生物由来製品、処方箋医薬品[注1)]

ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ12mL「ニプロ」
ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ16mL「ニプロ」
ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「ニプロ」
ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ10mL「NP」
ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ20mL「NP」

HEPARIN SODIUM 250UNITS/mL &
500UNITS/mL SYRINGE FOR DIALYSIS

	250単位/mL(12mL)	250単位/mL(16mL)	250単位/mL(20mL)
承認番号	22300AMX00392	22300AMX00391	22300AMX00393
薬価収載	2011年６月	2011年６月	2011年６月
販売開始	2011年６月	2011年６月	2011年６月

	500単位/mL(10mL)	500単位/mL(20mL)
承認番号	22100AMX01166	22100AMX01165
薬価収載	2009年９月	2009年９月
販売開始	2004年７月	2004年７月

貯　　法：室温・遮光保存
使用期限：容器等に記載
注　　意：「取扱い上の注意」参照

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

1. 出血している患者
血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等［出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。］
2. 出血する可能性のある患者
内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等［血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。］
3. 重篤な肝障害のある患者［凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動（増強又は減弱）するおそれがある。］
4. 重篤な腎障害のある患者［排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。］
5. 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者［出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。］
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
7. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者［HITがより発現しやすいと考えられる。］（「1. 重要な基本的注意 6)」、「8. その他の注意 3)」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ12mL「ニプロ」	ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ16mL「ニプロ」	ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「ニプロ」	ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ10mL「NP」	ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ20mL「NP」
容量	12mL	16mL	20mL	10mL	20mL
有効成分(1シリンジ中)	日本薬局方　ヘパリンナトリウム				
	3,000ヘパリン単位	4,000ヘパリン単位	5,000ヘパリン単位	5,000ヘパリン単位	10,000ヘパリン単位
添加物(1シリンジ中)	クエン酸ナトリウム水和物				
	3.528mg	4.704mg	5.88mg	2.94mg	5.88mg
	等張化剤、pH調整剤				

2. 製剤の性状

	ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ12mL「ニプロ」	ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ16mL「ニプロ」	ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「ニプロ」	ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ10mL「NP」	ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ20mL「NP」
性状	無色～淡黄色澄明の水性注射液			無色澄明の水性注射液	
容器	プラスチックシリンジ				
pH	6.0～7.5				
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1				
備考	ヘパリンナトリウムは、ブタの腸粘膜に由来する				

【効能・効果】

血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固防止の目的以外に使用しないこと。（「1. 重要な基本的注意」の項参照）

【用法・用量】

本剤は、通常、下記の投与法によって投与されるが、それらは症例又は適応領域、目的によって決定される。
通常、本剤投与後、全血凝固時間（Lee-White法）又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間（WBAPTT）が正常値の２～３倍になるように年齢、症状に応じて適宜用量をコントロールする。

体外循環時（血液透析）における使用法

人工腎では各患者の適切な使用量を透析前に各々のヘパリン感受性試験の結果に基づいて算出するが、全身ヘパリン化法の場合、通常、透析開始に先だって、1,000～3,000単位を投与し、透析開始後は、１時間当たり、500～1,500単

※注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

位を持続的に、又は１時間ごとに500～1,500単位を間歇的に追加する。局所ヘパリン化法の場合は、１時間当たり1,500～2,500単位を持続注入し、体内灌流時にプロタミン硫酸塩で中和する。

【使用上の注意】

1.重要な基本的注意

1)本剤は、血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固防止の目的に使用する製剤であり、汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血栓塞栓症の治療及び予防、血液透析以外の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止並びに輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止目的で投与しないこと。

2)血液凝固能検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。

3)脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

4)急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。

5)本剤の抗凝血作用を急速に中和する必要のある場合にはプロタミンを投与すること。(血液透析による血液体外循環終了時に中和する場合には反跳性の出血があらわれることがある。)

6)本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）があらわれることがある。HITはヘパリン－血小板第４因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある。(「3.副作用 1)重大な副作用 (3)」の項参照)

2.相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組合わせについて検討されているわけではない。抗血液凝固療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ・ウロキナーゼ ・t-PA製剤　等		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 ・アスピリン ・ジピリダモール ・チクロピジン 等		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
テトラサイクリン系抗生物質 **強心配糖体** ・ジギタリス製剤 **ニトログリセリン製剤**	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明

3.副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1)**重大な副作用**（頻度不明）

(1)**ショック、アナフィラキシー様症状**

ショック、アナフィラキシー様症状が起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)**出血**

脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血腫、後腹膜血腫、腹腔内出血、術後出血、刺入部出血等重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミンを投与する。

(3)**血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症**

本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**その他の副作用**

種類＼頻度	頻度不明
過敏症[注2)]	そう痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等
皮　　膚	脱毛、白斑、出血性壊死等
肝　　臓	AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	局所の疼痛性血腫

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4.高齢者への投与

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

6.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7.適用上の注意

1)ブリスター包装開封後直ちに使用し、使用後の残液は決して使用しないこと。

2)**調製時**

本剤は、抗ヒスタミン剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。

3)**投与方法**

シリンジポンプを用いて投与する場合は、下記の点に注意すること。

(1)シリンジポンプにセットする際、本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともにシリンジポンプ等の取扱説明書に従って投与すること。

(2)シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。[正しくセットされていない場合にサイフォニング（自然落下による急速注入）や逆流が起こるおそれがある。]

(3)本シリンジは、**抗凝固薬注入ラインが血液ポンプの下流に設置された血液回路に用いる**こと。［血液回路の閉塞などにより極端な陰圧が発生した場合、ガスケットがプランジャーから外れたりシリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックからプランジャーが外れ、本剤が急速注入されるおそれがある。］

8.その他の注意

1)外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

2)コレステロール結晶塞栓症（CCE）は、大動脈内に存在する粥状硬化巣が崩壊・流失し、微細なコレステロール結晶が全身臓器の塞栓を起こすことによって発症するとされており、その主な原因は血管内カテーテル操作であるとされているが、ヘパリン等の抗凝固療法が誘因となり発症することも報告されている。

3)HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある。(「原則禁忌 7.」、「1.重要な基本的注意 6)」の項参照)

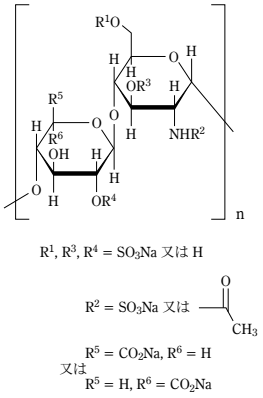
【薬 効 薬 理】

抗凝血薬。血液凝固系には第Ⅰから第XIIIまでの血液凝固因子やプレカリクレイン、高分子キニノーゲンなどが働いているが、多くの因子がこれらを調節している。これらの調節因子のうち、アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）がヘパリンにより活性化され、トロンビンをはじめ第IXa～XIIa因子及びカリクレインを阻害することによって、血液凝固を抑制する。[1)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘパリンナトリウム（Heparin Sodium）

構造式：



R^1, R^3, R^4 = SO_3Na 又は H

R^2 = SO_3Na 又は

R^5 = CO_2Na, R^6 = H
又は
R^5 = H, R^6 = CO_2Na

性　状：・白色～帯灰褐色の粉末又は粒で、においはない。
・水にやや溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
・吸湿性である。

【取扱い上の注意】

1.シリンジ製品に関する注意

1)ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。使用に際しては、開封口からゆっくり開けること。

2)シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

3)ブリスター包装から取り出す際、プランジャーを持って引き出さないこと。［ガスケットが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。］

4)薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。

5)シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

6)シリンジ先端のキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。

7)注入前後ともにプランジャーを引かないこと。

8)開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。

9)シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

10)注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

2.安定性試験

1)**ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ12mL「ニプロ」、ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ16mL「ニプロ」、ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「ニプロ」**
最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、６カ月）の結果、本剤は通常の市場流通下において３年間安定であることが推測された。[2)]

2)**ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ10mL「NP」、ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ20mL「NP」**
最終包装製品を用いた長期保存試験［室温（１～30℃、３年間)］の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、本剤は通常の市場流通下において３年間安定であることが確認された。[3)]

【包　　装】

ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ12mL「ニプロ」：
12mL×50シリンジ
ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ16mL「ニプロ」：
16mL×50シリンジ
ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「ニプロ」：
20mL×50シリンジ
ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ10mL「NP」：
10mL×50シリンジ
ヘパリンNa透析用500単位/mLシリンジ20mL「NP」：
20mL×50シリンジ

【主 要 文 献】

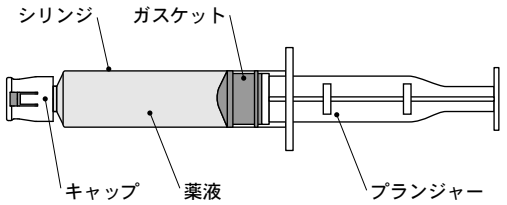
1)第十六改正日本薬局方解説書
2)ニプロ（株）：社内資料（安定性試験）
3)ニプロ（株）：社内資料（安定性試験）

※【文献請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ニプロ株式会社
第二商品開発営業部
〒531-8510 大阪市北区本庄西３丁目９番３号
TEL 06-6373-0092
FAX 06-6373-1581

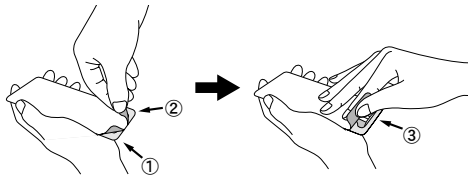
※ **製品仕様（構成と各部の名称）**



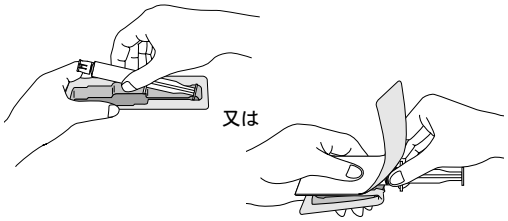
シリンジの先端部はロックタイプです。

操作方法

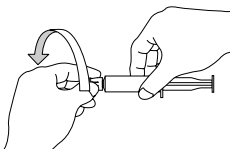
1. ブリスター包装を開封する。
   ２つの“開封口”（下図①、②）から側面全体（下図③）を開封し、シールをゆっくり剥がしながら開封する。
   注意：ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。



2. シリンジを取り出す。
   注意：プランジャーを持って引き出さないこと。[ガスケットが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]



3. シリンジ先端のキャップをゆっくり回転させながら外す。[薬液が飛び散る等のおそれがある。]
   注意：キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。



4. シリンジ内の空気を除去後、血液回路等に接続し、薬液を注入する。
   注意：・必要に応じてアルコール綿等で清拭消毒すること。
   ・プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある。]

製造販売　ニプロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号